

Ⅲ 研究分野の研究教育活動状況

【遺伝子改変動物分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

遺伝子改変動物分野では、発生工学的手法を駆使して様々なタイプの遺伝子改変マウスを作出し、個々の遺伝子の生体内での機能を解明すると共に、ヒトの遺伝子変異に基づいたヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。平成 23 年度は、教員 4 名の他に、博士課程大学院生 2 名、修士課程大学院生 5 名の総勢 11 名が以下の研究を行った。また、学内外と遺伝子改変マウスの作出と解析の共同研究を精力的に進めると共に、技術職員によるマウス受精卵の凍結保存や受精卵移植、体外受精などの研究支援を行った。

1) 糖転移酵素遺伝子ノックアウト (KO) マウスを用いた糖鎖機能の解析

糖鎖の生合成の鍵となる糖転移酵素遺伝子の KO マウスを作出することにより生体内の糖鎖をリモデリングして、細胞表面の糖鎖が細胞の増殖や分化、移動などに果たす役割を明らかにする。主なものとして、 β -1,4-ガラクトース転移酵素(β 4GalT)遺伝子群の KO マウスやシアル酸合成酵素 (GNE) 遺伝子点変異マウスの解析を行っている。特に単純ノックアウトが胎生致死を示したマウスについては、スピードコンジェニック法で C57BL/6 に戻し交配した後に、脳神経系特異的なコンディショナル KO を作製して研究を進めた。23 年度の成果としては、(1) β 4GalT-I 欠損骨髓幹細胞は骨髓移植において造血細胞を再構築できないことを見いだしたが、 β 4GalT-I 欠損骨髓幹細胞を骨髓腔に直接移入しても生着しないことからホーミングに問題があることを明らかにした。(2) 脳神経系特異的 β 4GalT-V KO マウスの行動をテストバッテリー方式により網羅的に解析した。プレパルス抑制テストの結果から注意機能に障害が見られ、そのことがオープンフィールドでの新奇環境下の活動性の亢進や運動制御の軽度の成績低下につながったと考えられた。(3) コンドロイチン硫酸の硫酸基転移酵素の KO マウスは新奇刺激に過剰に反応することが見られた。(4) 一方、シアル酸生合成の鍵酵素である GNE の点変異マウスはネフローゼ症候群様の病態を発症し、ポドカリキシンなどの低シアリル化により糸球体濾過機能が破綻することが原因であることを明らかにした。また、胎生期よりシアル酸を投与することでネフローゼ症候群の発症を軽減できることを示した (Ito et al. PLoS ONE, 2012)。

2) 発生過程や生殖細胞形成におけるエピジェネティクス制御因子の機能解析

ヘテロクロマチンプロテイン 1 (HP1) は 3 つの遺伝子からなるファミリーを形成し、ヒストン H3 の 9 番目のメチル化されたリジンに結合して、遺伝子発現を負に制御していると言われている。

我々が改良遺伝子トラップ法で作出した HP1 γ 変異マウスは、出生直後に多くの個体が死亡し、生存するマウスも不妊であった。不妊となる原因を調べた結果、(1) 雄の減数分裂時の染色体対合に障害があることがわかり、セントロメア周辺において Suv39h1/h2 \rightarrow H3K9me3 \rightarrow HP1 γ \rightarrow G9a \rightarrow H3K9me2 のヒストン修飾のカスケードが、減数分裂における相同染色体のペアリングと対合を制御していることを明らかにした (Takada and Naruse et al. Development, 2011)。 (2) また、このマウスは始原生殖細胞 (PGC) の増殖にも問題があることがわかり、PGC の細胞周期の G1 から S 期への移行が遅延することがわかった。(Abe et al., Biol. Reprod., 2011)。なお、この研究における DNA マイクロアレイ解析は、ゲノム機能解析分野の西内准教授らとの共同研究である。(3) 一方、ヒストンの脱メチル化酵素の KO マウスを作出したところ、胎生期の体軸形成に障害を生じた。体軸形成を制御している Hox 遺伝子群の発現が減少しており、ヒストン修飾が Hox 遺伝子群の発現を制御していると考えられた (論文投稿中)。 (4) このマウスは胎盤の過形成も生じ、胎盤特異的なインプリント遺伝子の発現制御にも影響を与えることがわかりつつある。(5) これらの変異マウスの胎仔からニューロスフェアを調製して、神経幹細胞の増殖や分化の解析を行なっている。

3) アスパラギンエンドペプチダーゼ遺伝子欠損マウスの解析

京大理学研究科の西村先生らと共同で作出したアスパラギンエンドペプチダーゼ (AEP) KO マウスが、血球貪食症候群 (HPS) 様病態を発症することを明らかにし、マクロファージの貪食能と赤血球膜の異常を見いだした。AEP 欠損マウスにおけるマクロファージの異常について解析を行なっている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Yamamoto Y, Harashima A, Saito H, Tsuneyama K, Munesue S, Motoyoshi S, Han D, Watanabe T, Asano M, Takasawa S, Okamoto H, Shimura S, Karasawa T, Yonekura H, Yamamoto H. Septic shock is associated with receptor for advanced glycation end products ligation of LPS. J. Immunol. 2011; 186: 3248-3257.
- (2) Abe K, Naruse C, Kato T, Nishiuchi T, Saitou M, Asano M. Loss of heterochromatin protein 1g reduces the number of primordial germ cells via impaired cell-cycle progression. Biol. Reprod. 2011; 85: 1013-1024.
- (3) *Takada Y, *Naruse C, *Costa Y, Shirakawa T, Tachibana M, Sharif J, Kezuka-Shiotani F, Kakiuchi D, Masumoto H, Shinkai Y, Ohbo K, Peters AH, Turner JM, #Asano M, #Koseki, H. HP1 γ links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice. Development 2011; 138: 4207-4217. *equal contribution. #equal correspondence.
- (4) Kouno T, Kizuka Y, Nakagawa N, Yoshihara T, Asano M, Oka S. Specific enzyme complex of β -1, 4-galactosyltransferase-II and GlcAT-P facilitates biosynthesis of N-linked HNK-1

carbohydrate. J. Biol. Chem. 2011; 286: 31337-31346.

2) 総説・資料・報告書

- (1) 浅野雅秀, 橋本憲佳「Asparaginyl endopeptidase 欠損マウスにおける血球貪食症候群様病態について」血液内科 Vol.63, No.6, 634-639, 2011.

3) 著書

4) 学術発表（共同研究は除く）

- (1) Kanae Abe, Chie Naruse, Tomoaki Kato, Takumi Nishiuchi, Mitinori Saitou, Masahide Asano. “Heterochromatin protein 1g is essential for primordial germ cells proliferation.” 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム, 金沢 (2011.5)
- (2) 橋本憲佳, 西内巧, 西村いくこ, 浅野雅秀「AEP/Legumain 欠損マウス骨髄における血球貪食症候群様病態の解析」第 58 回日本実験動物学会, 東京 (2011.5)
- (3) 阿部可奈恵, 成瀬智恵. 加藤智朗, 西内巧, 斎藤通紀, 浅野雅秀「HP1 γ 変異マウスにおける細胞周期異常による始原生殖細胞 (PGC) の減少」第 58 回日本実験動物学会, 東京 (2011.5)
- (4) 伊藤光俊, 浅賀知也, 杉原一司, 吉原亨, 和田隆志, 浅野雅秀「GNE V572L 点変異マウスにおける腎臓の病態解析とシアル酸糖鎖の関与」第 84 回日本生化学会大会, 京都 (2011.9)
- (5) Ito, M., Asaka, T., Sugihara, K., Yoshihara, T., Wada, T. and Asano, M. “Hyposialylation of glycoproteins in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) point mutant mice gives rise to a renal impairment that is prevented by sialic acid administration.” Kidney Week 2011, Philadelphia, USA (2011.11)
- (6) 成瀬智恵, 柴田進和, 阿部可奈恵, 川口隆之, 浅野雅秀「マウス Kdm6b の欠損はホメオティックトランスフォーメーションを引き起こす」第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜 (2011.12)
- (7) 鈴木紘史, 吉原亨, 西江 敏和, 引持 陽子, 神村 栄吉, 浅野 雅秀「行動テストバッテリーによる神経特異的 β 4GalT-5 欠損マウスの高次脳機能の解析」第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜 (2011.12)

5) 研究交流（共同研究）

学内

- 「DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析」(学際センター・ゲノム機能)
- 「足場タンパク質 JSAP 群の機能解析」(がん研・シグナル伝達)
- 「PYNOD の機能解析」(がん研・免疫炎症制御)
- 「血管形成における PI3K の解析」(医学系・血管分子生理学)
- 「GNE 遺伝子点変異マウスの腎臓疾患の解析」(医学系・血液情報統御学)
- 「超音波によるコミュニケーション」(医学系・脳細胞遺伝子学)

「分泌型 RAGE の解析」(医学系・血管分子生物学)
「免疫系におけるシスタチン-A の役割」(医学系・恒常性統御学)
「統合失調症モデルマウスの解析」(医学系・脳情報病態学)
「ヒト 15 番染色体を保持したマウスの解析」(FSO)
「肝臓におけるサイトカインの役割」(保健学系)

国内

「プロテオグリカン合成酵素の解析」(神戸薬科大学・生化学)
「シアル酸合成酵素遺伝子変異マウスの解析」(国立七尾病院)
「AEP 欠損マウスの解析」(京都大学・理学研究科)
「HP1 γ の減数分裂における役割」(理化学研究所・免疫・アレルギー総合科学研究センター)
「AP-1B の機能解析」(理化学研究所・免疫・アレルギー総合科学研究センター)
「脳神経系におけるガラクトース糖鎖の役割」(京都大学・医学研究科)
「骨形成における EphA 遺伝子群の解析」(慶応大学医学部)
「免疫・炎症における糖鎖の役割」(大阪大学医学系研究科)
「細胞死における AEP の役割」(東京医科歯科大学・難治疾患研究所)
「ガングリオシドの生合成の解析」(九州大学生物資源環境科学府)
「ガラクトース転移酵素欠損マウスにおける糖鎖構造解析」(産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター)
「PGC の形成と維持の分子機構」(理化学研究所・発生再生科学総合研究センター)
「LacCer 合成に関わる糖転移酵素の解析」(名古屋大学・医学系研究科)
「環境因子による精神疾患モデルの確立」(浜松医大・子どものこころの発達研究センター)

海外

「EphA 遺伝子群の腫瘍形成における役割」(オーストラリア・Queensland Institute for Medical Research)
「PEV システムにおける HP1 γ の機能」(英国・MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College)
「神経系の損傷における AEP の役割」(米国・Emory University School of Medicine)
「生殖細胞分化における HP1 γ の役割」(英国・MRC NIMR)

6) 研究費

- (1) 浅野雅秀 (代表), 文科省科研費 基盤研究 B: 高次脳機能におけるガラクトースやシアル酸糖鎖の機能解析, 4,700 千円
- (2) 浅野雅秀 (代表), 文科省科研費 特定領域研究: 生殖細胞の発生・分化においてヒストン修飾因子が果たす制御機構の解析, 3,100 千円
- (3) 橋本憲佳 (代表), 文科省科研費 基盤研究 C: 血球貪食症候を主徴とするリソソーム病の新規病態モデルの確立, 1,000 千円
- (4) 成瀬智恵 (代表), 文科省科研費 若手研究 B: ヒストン修飾因子変異マウスが不妊症を呈するメカニズムの解析, 1,300 千円

(5) 吉原亨（代表），文科省科研費 若手研究 B：精神疾患モデルとしての糖鎖遺伝子改変マウスの解析，1,600 千円

(6) 杉原一司（代表），文科省科研費 基盤研究 C：糖転移酵素ノックアウトマウス表現型と糖鎖機能を解明する方法論の開発と実証，1,900 千円

7) 特許

8) 受賞

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院医学系研究科修士課程：動物実験学演習（医科学専攻）

大学院医学系研究科：基礎系教育セミナーとフロンティア医学セミナー（初期総合カリキュラム），先端医科学と Up-to-date セミナー（専攻共通科目），遺伝子改変動物学特論（研究分野開設科目），生命工学トレーニングコース（博士課程共通科目）

連合大学院小児発達学研究科：行動・情動神経科学，認知行動生物学演習

博士論文指導

「始原生殖細胞形成における HP1 γ の機能」阿部可奈恵

「GNE 点変異マウスにおける腎臓疾患の病態と糖鎖異常の解析」伊藤光俊

修士論文指導

「神経系特異的 β 4GalT-V 欠損マウスの行動解析」鈴木紘史

「 β 4GalT-I 欠損マウスに発症する IgA 腎症の解析」牧野志織

「胎盤形成におけるヒストン脱メチル化酵素の機能」川口隆之

「骨髄幹細胞のホーミングにおけるガラクトース糖鎖の機能」田畑佳祐

「神経幹細胞の増殖・分化における HP1 γ の機能」佐武寛之

2) 学部教育

授業科目

バイオテクノロジー（共通教育科目，分担）

動物実験と再生医学（医学類医学科，分担）

基礎配属（医学類医学科）

3) 動物実験基礎講習（新規利用講習）：10 回（宝町と角間）

【ゲノム機能解析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

ゲノム機能解析分野では、様々な研究分野とかがわり合う学際的な「遺伝子研究」を推進し、マイクロアレイ等による包括的な発現解析や二次元電気泳動装置と質量分析計を用いたプロテオーム解析、バイオインフォマティクス等の先端的な研究技術の全学的な導入・活用支援を進めている。同時に、シロイヌナズナやイネ、ヒメツリガネゴケ、シャジクモ等の緑色植物において転写因子、キナーゼなどの重要な役割を担う遺伝子の構造と機能を明らかにする事で、病傷害ストレス応答の分子機構、世代交代システムの進化などの解明を目標とした研究を行っている。主な研究テーマは以下の通りである。

1) シロイヌナズナを用いた赤かび病菌抵抗性の分子機構の解明 (西内)

ムギ類赤カビ病菌が産生するトリコテセンは、ファイトトキシンであり、宿主植物への感染過程で病原性因子として作用することが示唆されている。赤カビ病菌に罹病性であるシロイヌナズナに用いて、トリコテセン応答遺伝子を同定し、逆遺伝学的な解析を行っている。トリコテセン応答を制御する転写因子やシグナル伝達因子を多数同定し、その分子機構について解析を進めており、病原性因子としてのトリコテセン作用を抑制した植物を作出しており、現在は赤かび病菌に対する抵抗性について解析を行っている。トリコテセンはマイコトシキンとしても作用し、汚染された穀物は人畜の健康を脅かすことから、赤かび病菌抵抗性植物の作出により、トリコテセンを含まない作物の開発を目指している。

2) 植物における迅速な全身的傷応答シグナル伝達機構の解明 (西内)

高等植物は傷ストレスを受けた時、転写因子などの初期応答遺伝子が傷を受けた葉だけでなく、無傷の葉でも迅速な発現誘導を示すことが知られている。器官間コミュニケーションのモデル実験系として、葉と根の間でシステミックな傷応答を示す遺伝子について、マイクロアレイを用いて解析し、根に傷を付けた時の葉で迅速な発現応答を示す多くの遺伝子を同定した。また、器官間のシステミックな傷応答にもジャスモン酸等が関与していることを明らかにし、さらに器官間傷応答遺伝子のプロモーター領域と蛍ルシフェラーゼ遺伝子との融合遺伝子を導入した形質転換植物を用いて、根と葉の間のシグナルの伝播の様子を明らかにしている。

3) 適応形質進化解明に向けた非モデル生物ゲノム解析法の開発(西山)

イルミナ社 Solexa, アプライドバイシステムズ社 SOLiD などの新型シーケンサーでは、数十塩基の配列を一回の実験で数千万ないし数億個決定する事ができる。このようなシステムの登場により、従来のモデル生物以外でも、ゲノム解析を行い、各生物固有の問題に取り組む事が可能になること

が期待されている。しかし、個々の配列長が短いため従来のシーケンサーとは異なった解析法の開発が必要となる。このため、次世代シーケンサーを用いたゲノム／トランスクリプトーム解析ほうの開発を進めている。

4) 陸上植物の世代交代進化の解明 (西山)

陸上植物の祖先は、1倍体のみが多細胞性の体を持ち、受精して生じた接合子はすぐに減数分裂する緑藻類であり、そこから体細胞分裂をして多細胞性の2倍体を作る陸上植物が進化した。この2倍体の多細胞性の進化を解明するため、陸上植物に最も近縁なシャジクモ藻類のゲノム解析を推進し、2倍体の多細胞化に伴ってどのような遺伝子が獲得されたかを特定する研究を行っている。まず、シャジクモ藻類のシャジクモ及びヒメミカヅキモの完全長 cDNA ライブラリーを作成し EST 解析することによってシャジクモ藻類がどのような遺伝子をもっているかの解明を進めている。

5) 陸上植物最初期の系統関係の解明 (西山)

陸上植物進化の最初期に分岐した植物が何であるかという問題は、陸上植物の体制進化を理解する上で鍵となる問題点である。これまでの葉緑体にコードされているタンパク質のアミノ酸配列の解析ではセン類・タイ類・ツノゴケ類のコケ植物が単系統で維管束植物とわかれたと推定される一方、核酸レベルでの解析ではコケ植物のうちタイ類が最も基部で分岐しセン類が継いで分岐し、ツノゴケ類が維管束植物の姉妹群であるという見解もある。いずれも、十分に決定的な結果を示せてはいない。そこで、核ゲノムにコードされているタンパク質の配列を多数決定することによって系統関係を解明する研究を行っている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Tamaoki, D., Karahara, I., Nishiuchi, T., Wakasugi, T., Yamada, K., and Kamisaka, S. Involvement of auxin dynamics in hypergravity-induced promotion of lignin-related genes expression in *Arabidopsis* inflorescence stems. *J. Exp. Bot.* 62: 5463-5469. (2011).
- (2) Abe, K., Naruse, C., Kato, T., Nishiuchi, T., Saitou, M., and Asano, M. Reduced number of primordial germ cells caused by impaired cell cycle progression in heterochromatin protein 1g-deficient mice. *Biol. Reprod.* 85: 1013-1024. (2011)
- (3) Hiruma, K., Nishiuchi T., Kato, T., Bednarek, P., Schulze-Lefert, P., Okuno, T., and Takano, Y. *Arabidopsis* ENHANCED DISEASE RESISTANCE 1 is required for pathogen-induced expression of plant defensins in nonhost resistance and acts through interference of MYC2-mediated repressor function. *Plant J.* 67: 980-992. (2011)
- (4) Motani, K., Kushiya, H., Imamura, R., Kinoshita, T., Nishiuchi, T., and Suda T. Caspase-1 with a long half-life induces ASC-mediated necrosis independent of its catalytic

activity. J. Biol. Chem., 286: 33963-33972.

- (5) Katayama, N., Kato, M., Nishiuchi, T., and Yamada, T. Comparative Anatomy of Embryogenesis in three species of Podostemaceae with Implications for Evolution of the Loss of Embryonic Shoot and Root Meristems. *Evol. Dev.* 13: 333-342. (2011)
- (6) Sogabe, Y., Nakamura, H., Nakagawa, T., Hasegawa, S., Asano, T., Ohta, H., Yamaguchi, K., Mueller, M.J., Kodama, H., and Nishiuchi, T. Visualization of Wounding-Induced Root-to-Shoot Communication in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Signaling & Behavior* 6: 1037-1039. (2011)
- (7) Hasegawa, S., Sogabe, Y., Asano, T., Nakamura, H., Kodama, H., Ohta, H., Yamaguchi, K., Mueller, M.J., and Nishiuchi, T. Gene Expression Analysis of Wounding-Induced Root-to-Shoot Communication in *Arabidopsis thaliana*. *Plant, Cell & Environment*, 34; 705-716. (2011)
- (8) Banks JA, Nishiyama T, Hasebe M, Bowman JL, Gribskov M, dePamphilis C 他 97 名 計 103 名. The *Selaginella* genome identifies genetic changes associated with the evolution of vascular plants. *Science* 332:960-963 2011/5
- (9) Ebine K, Fujimoto M, Okatani Y, Nishiyama T, Goh T, Ito E, Dainobu T, Nishitani A, Uemura T, Sato MH, Thordal-Christensen H, Tsutsumi N, Nakano A, Ueda T. A membrane trafficking pathway regulated by the plant-specific RAB GTPase ARA6. *Nature Cell Biology* 13:853-859 2011/06
- (10) Ishikawa M, Murata T, Sato Y, Nishiyama T, Hiwatashi Y, Imai A, Kimura M, Sugimoto N, Akita A, Oguri Y, Friedman WE, Hasebe M, Kubo M. Physcomitrella Cyclin-Dependent Kinase A Links Cell Cycle Reactivation to Other Cellular Changes during Reprogramming of Leaf Cells. *Plant Cell* 23:2924-2938 2011/08

2) 総説・資料・報告書, 特許

- (1) 「土壌・水質汚染の改善, 温暖化ガスの発生抑制, 並びに植物機能を向上させる微生物資材, 及び発酵産物の製造法」宮本浩邦, 児玉浩明, 西内巧, 特願 2012-001621, 出願日平成 24 年 1 月 6 日
- (2) Asano, T., and Nishiuchi T. Comparative analysis of phosphoprotein expression using 2D-DIGE Methods in Molecular Biology: RNAi and Plant Gene Function Analysis. 744:225-33.2011.
- (3) 西山智明, 長谷部光泰 「シダ植物イヌカタヒバのゲノム解読:陸上植物の進化研究の一里塚」 遺伝 Vol 65. No. 59, 8-14 2011

3) 学術発表

- (1) Tomoya Asano, Takumi Nishiuchi "A novel MAP kinase cascade in *Arabidopsis* plays a

- crucial role in disease resistance to *Fusarium sporotrichioides*" 12th International Symposium on Plant Protein Phosphorylation, September 14-16, 2011, Tübingen, Germany, Poster
- (2) Tomoya Asano, Takumi Nishiuchi "A novel MAP kinase cascade in Arabidopsis plays a crucial role in resistance to Phytopathogenic fungi"日本分子生物学会第34回年会, 2011年12月, 横浜, 口頭発表, ポスター発表
- (3) 木矢剛智, 藤田 望, 西内 巧, 佐藤 純, 岩見雅史 「神経活動依存的に発現する遺伝子を用いた昆虫脳の神経回路可視化法の開発, 2011年12月, 横浜, 口頭発表, ポスター発表
- (4) 木矢剛智, 藤田 望, 西内 巧, 櫻井健志, 内野恵郎, 神崎亮平, 瀬筒秀樹, 佐藤 純, 岩見雅史「新規な神経活動依存的遺伝子を用いた昆虫脳の神経回路の可視化と機能解析」昆虫ワークショップ, 2011年10月, 山形, 口頭発表
- (5) 木矢剛智, 藤田 望, 西内 巧, 佐藤 純, 岩見雅史 " Visualization of the pheromone neural circuits using a novel neural activity-induced gene in the silkworm, *Bombyx mori*, and fruit fly, *Drosophila melanogaster*." 日本動物学会第 82 回大会, 2011 年 9 月, 北海道, 口頭発表
- (6) 浅野智哉, 西内 巧 「*Fusarium sporotrichioides* が産生する T-2 toxin の病原性への寄与について」第 8 回フザリウム研究会, 2011年8月, 広島, 口頭発表
- (7) 西内 巧, 浅野智哉, 加藤智朗, 豎石秀明「麦類赤かび病菌へのメトコナゾール投与におけるトリコセン産生の影響と包括的な遺伝子発現解析」第 8 回フザリウム研究会, 2011年8月, 広島, 口頭発表
- (8) 唐原一郎, 須藤宇道, 山口 駿, 玉置大介, 矢野幸子, 谷垣文章, 嶋津徹, 福井啓二, 笠原春夫, 榊田大輔, 山内大輔, 竹内美由紀, 峰雪芳宣, 上杉健太郎, 笠原宏一, 山田晃弘, 西谷和彦, 保尊隆享, 西内 巧, 神阪盛一郎, 「微小重力環境下におけるシロイヌナズナの栄養および生殖成長」日本植物学会第75回大会, 2011年9月, 東京, ポスター発表
- (9) 河野貴文, 西内 巧, 江崎文一「アラビドプシス AtGST11遺伝子の発現・応答機構に関わる転写調節因子群の単離と解析」第29回日本植物細胞分子生物学会, 2011年9月, 福岡, 口頭発表
- (10) 西内 巧, 古賀博則, 高原浩之, 森 正之「イネのいもち病抵抗性に関わる遺伝子の探索と機能解析」石川県立大学・金沢大学ワークショップ, 2011年11月, 金沢, 口頭発表
- (11) 北川宗典, 西山智明, 藤田知道 Imaging analysis of intercellular communication of macromolecules through plasmodesmata in plants 第 6 3 回日本細胞生物学会 6 月 2 8 日
- (12) Tomoaki Nishiyama. Land Plant Evolution Learnt from Moss and Lycopphyte Genomes. SMBE2011 Kyoto, July 2011
- (13) Masahiro Kasahara, Yuji Hiwatashi, Takaaki Ishikawa, Yutaka Suzuki, Yasuko Kamisugi, Daniel Lang, Andrew C. Cuming, Ralf Reski, Mitsuyasu Hasebe, Tomoaki Nishiyama. Genetic map of *Physcomitrella patens* based on SNP identification with Illumina

sequencing. Moss 2011 Herzogenhorn, Germany, September 2011

- (14) Minoru Kubo, Yasuko Oguri, Akihiro Imai, Tomoaki Nishiyama, Mari Obara, Tayo Nishi, Asaka Akita, Masaki Ishikawa, Yoshikatsu Sato, Tetsuya Kurata, Yuji Hiwatashi, Mitsuyasu Hasebe. Stably induction system with estrogen in the moss *Physcomitrella patens*. Moss 2001 Herzogenhorn, Germany, September 2011.
- (15) Munenori Kitagawa, Makoto Terauchi, Tomoaki Nishiyama, Taizo Motomura, Tomomichi Fujita. The change of size exclusion limit of plasmodesmata in the filamentous tissue, protonemata, of *Physcomitrella patens*. Moss 2011 Herzogenhorn, Germany, September 2011
- (16) Masaki Ishikawa, Asaka Akita, Naomi Misawa, Tomoaki Nishiyama, Tetsuya Kurata, Yoshikatsu Sato, Yuji Hiwatashi, Nagisa Sugimoto, Kumiko Ooba, Kari Thompson, Mitsuyasu Hasebe, and Minoru Kubo. Cell cycle regulators that link cell cycle progression with cellular change from leaf cells to chloronema apical cells during reprogramming. Moss 2011, Herzogenhorn, Germany, September, 2011
- (17) 西山智明, 関本弘之, 坂山英俊 参照配列無し短リード塩基配列の情報解析 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (18) 坂山英俊, 西山智明 シャジクモ藻類のゲノム解析の現状とシャジクモ RNA-seq 解析から探る陸上植物の進化 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (19) 阿部 淳, 西山智明, 関本弘之 単細胞シャジクモ藻類ヒメミカヅキモのゲノミクス 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (20) 阿部 淳, 瀧 薫, 西山智明, 土金勇樹, 関本弘之 単細胞シャジクモ藻ヒメミカヅキモから見た植物アクアポリンファミリーの進化 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (21) 山田敏弘, Charles S Gasser, 西山智明 BELL1によるカラザアイデンティティの制御 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (22) 川井絢子, 関本弘之, 西山智明, 青木清志郎, 坂口寿子, 藤田知道, 長谷部光泰, 伊藤元巳 ヒメミカヅキモにおける PIN 遺伝子の単離と陸上植物 PIN の分子系統解析 日本植物学会第75回大会 2011年9月
- (23) Takaaki Ishikawa, Yosuke Tamada, Yuji Hiwatashi, Tetsuya Kurata, Tomoaki Nishiyama and Mitsuyasu Hasebe Polycomb repressive complex 2 is required for the maintenance of H3K4me3 at the H3K27me3 target genes in the moss *Physcomitrella patens* 分子生物学会 2011年12月

4) 研究交流(共同研究)

学内

相手部局	研究課題
医薬保健研究域医学系	EBV 関連血球貪食症候群における EBV 感染 T 細胞の解析

	統合失調症の病態生理におけるカンナビノイドの重要性についての研究
	神経細胞死における活性化アストロサイトの役割
	脳脊髄液中の A β オリゴマー化抑制物質の検討
医薬保健研究域薬学系	アポトーシスイメージング薬剤の開発と評価
	遺伝情報維持の分子メカニズムに関する解析
がん進展制御研究所	がん抑制遺伝子 Rb によるがん幹細胞化抑制の分子機構の解明
	細胞死と炎症のクロストークに関与する因子の探索
	ヒストンのメチル化制御に関わる因子の機能解析
	in vitro がん幹細胞モデルの解析
理工研究域 自然システム学系	カイコガの性フェロモン情報を伝達・処理する神経回路の同定と解析（他関連 2 課題）
	シアノバクテリアの紫外線吸収物質の化学構造解析（他関連 2 課題）
	鉄制限下で発現する植物プランクトン膜タンパク質の解析
	枯草菌及び緑色硫黄細菌 ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の反応機構解析
	ヒメツリガネゴケにおける GRAS 遺伝子の解析
環日本海域環境研究センター	魚のウロコを骨モデルとして用いた磁場・重力・ホルモン応答に関する研究
学際科学実験センター	エピジェネティクス制御因子の発生過程での機能解析

国内

相手機関	研究課題
理化学研究所	オオムギの赤かび病抵抗性に関わる代謝産物の探索
京都大学大学院 農学研究科	シロイヌナズナの炭疽病菌に対する感染応答遺伝子の探索
名古屋大学大学院 農学研究科	ムギ類赤かび病菌の病原性因子の機能解析
京都府立大学 生命環境科学研究科	植物病原糸状菌感染における植物の基本的抵抗性発現機構の解明
千葉大学大学院 融合科学研究科	植物 RNA サイレンシングの研究
岡山大学 資源植物科学研究所	シロイヌナズナで解明された赤かび病抵抗性遺伝子のオオムギへの応用展開
	シロイヌナズナの遺伝子発現における転写調節機構の解明
石川県立大学	いもち病菌の感染に対するイネ応答の分子機構の解明
富山大学大学院 地球生命環境科学専攻	シロイヌナズナの生活環における重力の影響の解明
日環科学(株)	好熱菌発酵産物の経口投与が齧歯類の消化器系の遺伝子発現に与える影響評価
科学技術振興機構, ERATO 長谷部分化全能性プロジェクト	分化全能性進化の解明
自然科学研究機構 基礎生物学研究所	ヒメツリガネゴケの転写産物解析・遺伝学的地図の作成

神戸大学	陸上植物の系統解析，シャジクモのゲノム解析
東京大学	シャジクモの RNA-seq 解析
遺伝学研究所	ヒメミカヅキモ EST シークエンシング
日本女子大学	ヒメミカヅキモのゲノム解析

国外

相手機関	研究課題
ボン大学	光形態形成における包括的な遺伝子発現解析
リーズ大学，フライブルグ大学	ヒメツリガネゴケの詳細な遺伝学的地図の作成

5) 研究費

- (1) 西内 巧 (代表)，文科省科研費，基盤研究 C，「植物の病害抵抗性を制御する新規 MAPK カスケードの確立と防除技術への応用展開」，1,700 千円
- (2) 西内 巧 (代表)，受託研究 (A-Step 探索タイプ・科学技術振興機構)，「新規ファイトアンティシピンを用いた安全で効果的な病害防除技術の開発」，1,700 千円
- (3) 西内 巧 (代表)，寄附金 (株)クレハ，「メトコナゾールとかび毒の研究」，500 千円
- (4) 西内 巧 (代表)，共同研究 (株)京葉瓦斯，「マウスにおける脂質代謝遺伝子群の解析」，420 千円
- (5) 西内 巧 (代表)，共同研究 (株)日環科学，「好熱性微生物が動物の腸管細胞等を与える遺伝学的影響評価」，420 千円
- (6) 西内 巧 (代表)，共同研究，岡山大学資源植物科学研究所，「シロイヌナズナで解明された赤かび病抵抗性遺伝子のオオムギへの応用展開」，500 千円
- (7) 西内 巧 (分担) 宇宙環境利用科学委員会研究班ワーキンググループ「高等植物の生活環」，330 千円
- (8) 西内 巧 (分担) 文科省科研費，基盤研究 B，「植物表層における病原糸状菌の分子パターン認識機構とシグナルネットワークの解明」，490 千円
- (9) 西内 巧 (分担) 文科省科研費，基盤研究 B，「統合失調症の病態生理におけるカンナビノイドの重要性についての研究」，30 千円
- (10) 文部省科学研究費新学術領域研究「複合適応形質進化」(継続) 「非モデル生物におけるゲノム解析法の確立」 研究代表者 西山智明 (2011 年度 総額 17,200 千円)
- (11) 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 (新規) 「次世代シーケンサーを用いた系統解析の革新」 研究代表者 西山智明 (2011 年度 1400 千円)
- (12) 文部省科学研究費新学術領域研究「複合適応形質進化」(継続) 「複合適応形質進化の遺伝子基盤解明」 分担者(研究代表者：長谷部光泰)(2011 年度 400 千円)
- (13) 受託研究 戦略的創造研究推進事業 総括実施型 ERATO 特別重点期間 リプログラミング過程におけるインフォマティクス解析，直接経費 1230 千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院自然科学研究科生命科学専攻（後期課程）：ゲノム機能学，植物分子生物学（西内巧）

大学院医学研究科（後期課程）：遺伝子工学基礎技術コース（西内巧）

大学院自然科学研究科生物科学専攻（前期課程）：ゲノム科学，（西内巧）

2) 学部教育

理工研究域自然システム学系「生理学Ⅰ」（分担，西内巧）

福井県立大学「生物学Ⅰ」（分担，西内巧）

共通教育科目 生物学実験（分担，西内巧，西山智明）

3) 講習会・説明会・実習等

第 17 回生命工学トレーニングコース「遺伝子工学・基礎技術」

参加者学内 22 名

講習会（個別対応型）

年月日	内容	参加人数	担当
平成 23 年 4 月 7 - 8 日	LC-MALDI	4	浅野
平成 23 年 8 月 4 日	低分子化合物	1	浅野

実習

年月日	内容	参加人数	担当
平成 23 年 6 月 2 4 日	進化系統学実験（理工研究域自然システム学系）	30	西内，浅野，森

【トレーサー情報解析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

トレーサー情報解析分野では、臨床応用を視野に入れた短半減期放射性核種標識分子プローブを開発し、がん及び脳、心臓などの各臓器疾患の可視化による早期診断法及び治療効果判定法の開発研究を行っている。特に、脳高次機能に関連した様々な疾患における神経機能変化に基づく脳機能解明やそれらの疾患の客観的な早期診断法の確立を目指している。さらに、我々が開発した放射性分子プローブを利用した共同研究を進めている。

1) アルツハイマー病の可視化による早期診断

社会の高齢化が進行している我が国では、高齢者の QOL (Quality of Life) の維持は大きな課題となっている。特に、大脳皮質や海馬の委縮を伴う認知症であるアルツハイマー病は、高齢者特有の疾患であり、根本治療薬が未だ開発段階である現状を踏まえると、その早期診断及び治療が重要になってくる。

我々は、アルツハイマー病の早期診断を目的として、PET (ポジトロン断層法; Positron Emission Tomography) や SPECT (単一光子放射断層撮影; Single Photon Emission Computed Tomography) による脳内分子イメージング剤の開発研究を行っている。アルツハイマー病患者の脳内において、コリン作動性神経系の機能低下という特徴が見られることが知られており、特に前シナプスの変化が顕著である。これまでに、前シナプスに存在する小胞アセチルコリントランスポーター (VACHT) が減少することが報告されており、また、アルツハイマー病の対症療法薬としてアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤が使われていることから、我々は VACHT をイメージングの標的として定めた。

Vesamicol は VACHT に親和性があることが知られているが、 σ 受容体 (サブタイプ: σ -1, σ -2) にも親和性を示し、VACHT 選択性は低い。そこで、高い親和性・選択性を有する VACHT イメージング剤の開発を目指し、*trans*-decalinvesamicol (DV) 及びそのオルト位に標識可能な置換基を導入した *o*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV) や *o*-bromo- *trans*-decalinvesamicol (OBDV), *o*-fluoro-*trans*-decalinvesamicol (OFDV), *o*-methyl-*trans*-decalinvesamicol (OMDV) といった vesamicol 類縁化合物群を合成し、*in vitro* 及び *in vivo* において新規 VACHT イメージング剤としての可能性を評価・検討している。その結果、いずれも vesamicol よりも高い VACHT 親和性を示し、また選択性もあることが分かった。また、 $[^{125}\text{I}]\text{OIDV}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{OMDV}$ の標識合成に成功した。 $[^{125}\text{I}]\text{OIDV}$ を用いた脳切片の *ex vivo* オートラジオグラフィでは、大脳皮質、線条体、小脳、及び視床下部への集積が認められた。

今後、 $[^{11}\text{C}]\text{OMDV}$ を用いた PET 撮像など、上記の新規 vesamicol 類縁化合物群の更なる評価と

検討を行っていく予定である。

2) 自閉症の発症の原因探索及び早期診断・治療法の開発研究

自閉症モデルマウスを用いて、自閉症の発症の原因探索及び早期診断・治療法の開発研究を行っている。自閉症患者においてセロトニントランスポーター (SERT) が減少していることが報告されていることから、まず、早期画像診断法の確立を目的として、SERT 用 PET プローブの $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ を合成し、ノーマルマウスで小動物 PET-CT による撮像を行った。その結果、マウス脳内 SERT 分布を反映した放射能集積や、SERT リガンドのパロキセチン同時投与による阻害効果を定量的に画像化できることを確認した。また、自閉症モデルマウスを用いた *in vitro* 実験系において、SERT リガンドである $[^3\text{H}]\text{Citalopram}$ を用いて小脳以外の脳全体での SERT 密度を検討したところ、自閉症モデルマウスでは SERT 密度が wild type よりも減少していることを明らかにした。今後、小動物 PET-CT を用いて自閉症モデルマウスにおける脳内 SERT 変化の画像化と定量解析を行うと共に、他の脳神経系の変化も検討していく予定である。

3) がんの早期診断及び放射線内用療法を目的とした薬剤・新規標識法の開発

放射性金属核種—配位子—抗体（またはペプチド）や σ —受容体リガンドを利用したがんの早期診断及び β 線放出核種を用いた内用放射線治療を目指した放射性薬剤の開発を行っている。放射性金属として $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{67}Ga を用いて、配位子及び抗体の工夫によるがん選択的集積性の向上を目指している。また、 β 線放出核種の $^{186/188}\text{Re}$ —抗体及び ^{131}I —標識 σ —受容体リガンドを用いた放射線内用療法の検討も行っている。pIV の非特異的集積（結合）を低減させることを目的に、(+)-2-[4-(4-iodophenyl)piperidino] cyclohexanol (pIV)を母体化合物として脂溶性を低減した化合物(+)-4-[1-(2-hydroxy cyclohexyl)piperidine-4-yl]phenol (IV-OH)合成し、クロラミン T 法により、放射性ヨウ素標識 $[^{125}\text{I}]$ -(+)-IV-OH)を合成してきた。本年度は、この化合物の *in vitro* 及び *in vivo* の腫瘍集積性を調べた。その結果、シグマ受容体が過剰に発現していることが知られるヒト前立腺癌細胞 DU145 への集積は、投与後早期において(+)- $[^{125}\text{I}]$ IV-OH は(+)- $[^{131}\text{I}]$ pIV と同等の高い集積を示した。また、水酸基(-OH)の導入により、肝臓への集積性及び滞留性が減少することが確認できた。今後、この標識化合物を用いて、小動物 SPECT-CT による早期腫瘍画診断の可能性を検討していく予定である。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Nakagawa-Goto K., Wu P. C., Lai C. Y., Hamel E., Zhu H., Zhang L., Kozaka T., Ohkoshi E., Goto M., Bastow K. F. and Lee K. H., Antitumor agents. 284. New desmosdumotin B

analogues with bicyclic B-ring as cytotoxic and antitubulin agents. J Med Chem, 54, 1244-1255 (2011).

- (2) Ogawa K., Takai K., Kanbara H., Kiwada T., Kitamura Y., Shiba K. and Odani A., Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent. Nuclear Medicine and Biology, 38, 631-636 (2011).

2) 総説・資料・報告書

- (1) 柴 和弘：福島第一原発事故によって汚染された野菜に付着した放射性物質の除去法に関する中間報告 日本放射線安全管理学会誌, Vol.2, 110-112. 2011年11月
- (2) 柴 和弘, 西澤 邦秀：福島第一原発事故によって汚染された野菜に付着した放射性物質の除去法に関する報告 日本放射線安全管理学会誌, Vol.2, 135-151. 2011年11月
- (3) 柴 和弘：福島原発事故で汚染した野菜はどれくらい放射能除去できるのか？ 日本放射線安全管理学会が汚染除去をテーマに研究報告 ATOMOS. Vol.53, No.12, 817-820. 2011年12月

3) 著書

4) 学会発表

- (1) 柴 和弘：脳の機能及び脳疾患の診断と分子イメージング, 北陸原子力懇談会 (金沢都ホテル, 金沢), 2011年3月17日
- (2) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鶴野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴 和弘：食品添加物ネオテームの赤外スペクトルの測定法に関する検討, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (3) 御船正樹, 岩藤章正, 北村陽二, 巽 朝菜, 神野伸一郎, 榎本秀一：金属イオン捕集剤としての octabromo-tetrakis(p-carboxy)phenylporphine 担持陰イオン交換樹脂の可能性, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (4) 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 鶴野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴 和弘：(+)-[¹²⁵I]-pIV の種差による体内分布の違い及び腫瘍への長期蓄積性における代謝物の関与, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (5) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川結加, 太田朱音, 小川数馬, 柴 和弘：vesamicol 類縁体 *o*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV) の新規 VAcHT イメージング剤としての可能性, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (6) 北村陽二, 太田朱音, 小阪孝史, 鶴野いずみ, 小川結加, 小川数馬, 柴 和弘：自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日

- (7) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 榎本秀一: 放射標識 DOTA 結合 octreotide 誘導体の腎集積低減に関する検討, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (8) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 谷口将済, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一: 抗糖尿病作用を有する亜鉛 DTS 錯体の合成とインスリン様作用の解析, 日本薬学会 第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日
- (9) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 太田朱音, 小川結加, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: *o*-Iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV); 新規 VAcHt イメージング剤としての可能性, 第6回 日本分子イメージング学会総会・学術集会日 (神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26-27 日
- (10) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 榎本秀一: 放射標識 DOTA 結合 octreotide 誘導体の腎集積低減に関する検討, 第6回 日本分子イメージング学会総会・学術集会 (神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26日
- (11) 大島伸宏, 秋澤宏行, 趙 松吉, 趙 莞, 藤岳夕歌, 西嶋剣一, 北村陽二, 荒野 泰, 久下裕司, 大倉一枝: アスパラギン酸で負電荷を付与した ^{111}In -DTPA-オクトレオチドの腎集積性および *in vitro* における腫瘍集積性の評価, 日本薬学会北海道支部会 (北海道), 2011年5月21 日
- (12) 柴 和弘: 福島第一原発事故によって汚染された野菜に付着した放射性物質の除去法に関する中間報告, 日本放射線安全管理学会 JRSM 第8回6月シンポジウム (東京工業大学, 東京), 2011年6月23日.
- (13) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto: Study on the reduction of renal uptake of radio-labeled octreotide derivatives, 3rd International Symposium on Metallomics 2011 (ISM2011) (Munster, Germany), 2011.6.15-18.
- (14) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto: Development of radiogallium- DOTA complex conjugated bone seeking compounds for PET bone imaging, 第20回金属の関与する成体関連反応シンポジウム SRM2011 (千葉大学, 千葉), 2011年6月25日
- (15) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 谷口将済, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一: 経口糖尿病治療薬を目的とした Zn-DTS 錯体の開発, 第22回日本微量元素学会学術集会 (京都テルサ, 京都), 2011年7月2日
- (16) 北村陽二, 安部 潤, 上田真史, 小川数馬, 小阪孝史, 柴 和弘, 佐治英郎: 脳虚血時における亜鉛の挙動と神経細胞への影響に関する基礎的検討, 第22回日本微量元素学会学術集会 (京都テルサ, 京都), 2011年7月2日
- (17) 柴 和弘: 放射能・放射線はどこまで安全か!? -福島原発事故の汚染及び健康影響について-, 野々市町生涯学習 (野々市町公民館, 野々市), 2011年7月5日

- (18) 柴 和弘:放射能・放射線はどこまで安全か！？－健康影響について－,野々市町民大学校 マイタウン塾 (稲荷集会所, 野々市), 2011年8月24日
- (19) Saori Kadowaki, Yoji Kitamura, Makoto Hiromura, Shinichiro Kamino, Masanari Taniguchi, Masaki Mifune, Yutaka Yoshikawa, Hideo Saji, Shuichi Enomoto:Development of Zn-DTS complexes for antidiabetic agent on oral administration, The 5th International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011) (KOBE, Japan), 2011 年 9 月 5-8 日.
- (20) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto : Study on the reduction of renal uptake of radio-labeled octreotide derivatives, The 5th International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011) (KOBE, Japan), 2011年9月5-8日
- (21) 柴 和弘:今こそ知りたい放射線-福島第一原発事故の放射能汚染とその影響-, 石川エネの会教育講演 (ホテル金沢, 金沢市), 2011年9月8日
- (22) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘:アルツハイマー病の早期診断を目的としたデカリンベサミコール誘導体の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日
- (23) 神原弘弥, 小川数馬, 柴 和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄檗達人, 小谷 明:シグマ受容体を介した癌イメージング剤の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日
- (24) 柴 和弘:放射性ヨウ素・セシウム汚染の除去方法－野菜汚染除去－, 平成23年度放射線取扱主任者部会中部支部研修会講演 (名古屋港ポートビル 4 階講堂, 名古屋), 2011年9月30日
- (25) 柴 和弘:今だから知っておきたい放射能・放射線の話－放射能汚染とその影響について－, コープいしかわ役員学習会 (コープいしかわ野々市研修センター, 野々市), 2011年10月13日
- (26) 小川数馬, 神原弘弥, 柴 和弘, 清野 泰, 森 哲也, 北村陽二, 小阪孝史, 黄檗達人, 小谷 明: Development and evaluation of a radiobromine labeled sigma ligand for tumor imaging, EANM'11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Birmingham, UK), 2011年10月15日
- (27) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: Vesamicol 誘導体を用いた新規 VACHT イメージング剤の開発, 第51回日本核医学会学術総会 (つくば国際会議場, 筑波), 2011年10月29日
- (28) 神原弘弥, 小川数馬, 清野 泰, 森 哲也, 北村陽二, 小阪孝史, 柴 和弘:シグマ受容体イメージングを目的とした放射性臭素標識化合物の開発, 第51回日本核医学会学術総会 (つくば国際会議場, 筑波), 2011年10月29日
- (29) 北村陽二, 小阪孝史, 小川結加, 鶴野いずみ, 太田朱音, 榎本和義, 柴 和弘:福島第一原発事故により汚染した野菜の放射能除去の可能性, 第10回日本放射線安全管理学会学術大会 (東京工業大学すずかけホール, 横浜) 2011年11月30日

- (30) 清水喜久雄, 柴 和弘, 桧垣正吾, 廣田昌大, 三好弘一, 佐瀬卓也, 阪間 稔, 西澤邦秀: 福島第一原発によって汚染された茶葉に付着した放射性物質に関する報告, 第10回日本放射線安全管理学会学術大会 (東京工業大学すずかけホール, 横浜) 2011年11月30日
- (31) 鶴野いずみ, 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: VACHT イメージング用新規プローブの合成とその評価, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会 (京都テルサ, 京都), 2011年12月3日
- (32) 神原弘弥, 小川数馬, 清野 泰, 森 哲也, 柴 和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄檗達人, 小谷 明: シグマ受容体を標的とした放射性薬剤開発に向けた基礎検討, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会 (京都テルサ, 京都), 2011年12月3日
- (33) Kazuhiro Shiba : Decontamination trial of radioactivity from contaminated vegetables caused by Fukushima nuclear accident, The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring Oarai (Oarai Park Hotel, Ibaraki), 2011 年 12 月 3-4 日
- (34) Kazuhiro Shiba, Yoji Kitamura, Takashi Kozaka, Kikuo Shimizu, Kazuyoshi Masumoto, Masahiro Hirota, Shyogo Higaki : The radioactivity removal of contaminated vegetables caused by the Fukushima nuclear accident, The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring Oarai(Oarai Park Hotel, Ibaraki) 2011 年 12 月 3-4 日

5) 共同研究

学内

相 手 部 局	研 究 課 題
医学系・バイオトレーサー診療学	心筋間質の病態変化の画像化
保健学系・量子医療技術学	ストレス性精神疾患の進行・治療指針予測用分子イメージング法の開発
薬学系・臨床分析学	核医学癌診断・放射線内用療法を目的とした
医学系研究科・バイオトレーサー診療学	RI 標識シグマリガンドの評価
薬学系・臨床分析学	抗体の新規レニウム標識法の開発研究
保健学系・量子医療技術学	脳神経機能分子イメージング剤の開発研究

国 内

相手機関	研究課題
東京都老人総合研究所, 浜松ホトニクス株式会社	P E T用シグマレセプターマッピング剤の開発研究
放射線医学総合研究所	アセチルコリントランスポーターイメージング剤のポジトロン標識合成研究
理化学研究所	分子イメージングプローブの開発
千葉大学	新規ペプチド放射性医薬品の開発

北海道医療大学	腎集積を低減したペプチド放射性医薬品の開発
京都大学	新規画像診断薬としてのポルフィリン誘導体の開発
岡山大学	糖尿病治療薬としての新規ジチオセミカルバゾン誘導体の開発
先端医学薬学研究センター	脳神経機能疾患やがんなどの早期診断及び治療効果判定用 P E T 分子イメージングの高度化研究

6) 研究費

- (1) 柴 和弘 (代表), 文部省科学研究費 基盤研究(C): アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントランスポーターイメージング剤の開発, 1,500 千円
- (2) 柴 和弘 (分担), 文部省科学研究費 基盤研究(C): 虚血心筋障害, リモデリングにおける心筋間質の病態と血管新生の画像化に関する研究, 100 千円
- (3) 柴 和弘 (代表), 受託研究費: 脳神経機能疾患などの発症前診断及び治療効果判定用 P E T 分子イメージングの高度化研究, 11,700 千円
- (4) 北村 陽二 (代表), 科学研究費補助金 若手研究 (B): 放射性金属-八臭素化ポルフィリンを用いた新規核医学診断・治療薬剤の開発と応用, 1,500 千円
- (5) 北村 陽二 (分担), 厚生労働科研費 (食品の安全確保推進): 食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究, 1,200 千円
- (6) 北村 陽二 (分担), 科学研究費補助金 基盤研究 (C): アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントランスポーターイメージング剤の開発, 100 千円
- (7) 小阪孝史 (代表), 科学研究費補助金 若手研究 (B): 脳内 $\sigma-1$ 受容体イメージングによる老化及びストレス性疾患の客観的評価に関する研究 1,100 千円
- (8) 小阪孝史 (分担), 科学研究費補助金 基盤研究 (C): アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントランスポーターイメージング剤の開発, 100 千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

連合大学院小児発達学研究科: 行動・情動神経科学 (小児発達学専攻)

認知行動生物学演習 (小児発達学専攻)

大学院医学系研究科: 学際医学セミナー

初期総合プログラム (トレーサー実験法, トレーサー実験法実習)

大学院自然科学研究科 (後期): 放射活性物質機能解析学 (生命科学専攻)

放射活性物質情報解析学 (生命科学専攻)

病態生理機能解析学 (生命科学専攻)

2) 学部教育

授業科目

臨床化学特論（医学部保健学科 分担）

放射性同位元素検査技術学演習（医学部保健学科 分担）

卒業論文指導

「Vesamicol 誘導体を用いた新規 VACHT イメージング剤の開発」

鵜野いずみ（保健学類検査技術科学専攻）

「オキシトシンの脳移行性に関する検討」

太田朱音（保健学類検査技術科学専攻）

「福島第一原発事故で汚染した野菜の放射性物質の分布と除去法」

小川結加（保健学類検査技術科学専攻）

3) 共通教育

授業科目

放射能・放射線と人間（総合科目，分担）

4) 新規・継続登録者安全講習会（括弧内は理工系研究施設）

新規登録者安全講習会 20（5）回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

継続登録者安全講習会 28（19）回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

5) RI, X線及び核燃料取扱基礎講習会

RI 取扱基礎講習会（実習）12(8)回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

X線安全取扱講習会 2回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

核燃料物質取扱講習会 4回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

【機器分析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

ラジカルC-C結合形成反応は種々の有機化合物を合成するうえで非常に有用な反応である。しかし、ラジカルという化学種は非常に反応性が高く、通常のイオンの反応では困難な箇所に新しく化学結合を形成できるといった利点がある反面、その反応性の高さ故に反応の制御が難しいといった問題が依然として残されている。また、現在最も広く用いられているラジカル反応剤が、毒性が強く反応後の除去が困難な有機スズ化合物であるということも大きな問題である。我々は、ラジカルC-C結合形成反応におけるこれら2つの問題点の解決を目指して、各種ラジカル発生法の中から一電子酸化によるラジカル発生法に着目し、これを用いた新規ラジカルC-C結合形成反応の開発研究を行っている。

また、このほかに医薬保健学域・薬学系・臨床薬物情報学研究室との共同研究として、重筋無力症治療薬である3,4-dimethylpyridine (3,4-DMP)の光照射下での安定性および分解生成物の構造に関する研究も行っている。

1) 一電子酸化剤を用いた新規ラジカルC-C結合形成反応の開発

ラジカルC-C結合形成反応に用いられる一電子酸化剤として、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ やCAN(硝酸二アンモニウムセリウム)などが知られているが、中でも $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を用いた反応に関してはこれまでに系統的研究が行われ、天然物合成等への応用も数多く報告されている。一方、CANに関しては、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ に比べて反応性が高いが無水条件を必要とせず、取り扱いが容易であるうえ、比較的毒性が低く安価であるなど優れた特徴を有している反面、水やメタノール、アセトニトリルなどの極性溶媒には可溶であるが、有機合成によく用いられる非極性溶媒にはほとんど溶解しないといった使い勝手の悪さから、これまでその利用には大きな制限があった。そのため、CANを用いたラジカルC-C結合形成反応はいまだ実用的とは言えず、その応用もほとんど報告されていない。そこで我々は、これらの問題を解決すべく、CANの構造に着目し、水と非極性溶媒から成る二相系にて4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いれば、水中に溶解しているCe(IV)を非極性溶媒中に取り込むことができ、目的とする反応を有機相中に行うことが出来るものと考えた。また、用いる4級アンモニウム塩を光学活性なものとすれば反応の不斉化ができ、反応により生じたCe(III)を水中にて別の酸化剤でCe(IV)へと再酸化すれば、用いるCANの量を触媒量へと減らすことが出来るものと考え、研究を行なっているところである。

更に、4級アンモニウム塩以外で、水中からCe(IV)を有機相へと移行させることが可能なdi-2-ethylhexyl phosphoric acid (HDEHP)を金属抽出剤として用いる二相系反応についても検討中である。この反応系では、化学量論量以上の硝酸ナトリウムや硝酸アルミニウムなどの硝酸塩を

加えることによって、用いる Ce(IV) 反応剤を触媒量に減らすことが出来る上、必ずしも始めから Ce(IV) を用いる必要がなく、Ce(III) が使用可能であることを既に確認している。また、更に本反応系を詳細に検討した結果、反応速度が若干低下するものの、硝酸塩を加えなくとも空気中の酸素によるものと思われる Ce(III)の再酸化が起き、目的とする反応が触媒量の Ce(III)で進行することも判明しており、更なる展開が期待される。

2) 重筋無力症治療薬 3,4-dimethylpyridine の光分解に関する研究

3,4-Dimethylpyridine (3,4-DMP)は重筋無力症関連の疾患に効果があるとされ、古くから臨床で使用されているものの、国内外を問わず医薬品として市販されておらず、その動態も未だよく分かっていない。3,4-DMP は純粋なものであれば白色の結晶性粉末であるが、光などの外的要因によって少しずつ分解し、褐色を帯びてくることが知られていることから、我々は、3,4-DMP の光照射下での安定性および分解生成物の構造に関して詳細に調べているところである。

具体的には、3,4-DMP の水溶液に光を照射し、経時的に残存する 3,4-DMP の量を HPLC によって追跡するとともに、生成した分解物の単離・構造決定を試みている。また、これら作業を容易且つ確実なものにするため、化学的に分解生成物を予想して別途合成を行い、これまでにいくつかの分解生成物の構造を同定している。

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院有機化学 V (医学研究科博士前期課程・創薬科学専攻)

2) 学類教育

授業科目

有機化学 IV (医薬保健学域・薬学類／創薬科学類)

有機化学演習 IV (医薬保健学域・薬学類／創薬科学類)

有機機器分析 (医薬保健学域・薬学類／創薬科学類)

有機化合物の扱い方を学ぶ (医薬保健学域・薬学類／創薬科学類, 分担)

3) 学外

出張講義 (石川県立七尾高等学校, 1 回目 22 名, 2 回目 18 名受講)